

Estrella M. Carballido¹, Jonathan E. Rosenberg²
¹Division of Hematology and Medical Oncology, Mayo Clinic Cancer Center, Scottsdale, Stany Zjednoczone

²Genitourinary Oncology Service, Department of Medicine, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, Stany Zjednoczone; Weill Cornell Medical College, New York, Stany Zjednoczone

Optymalne leczenie w uogólnionym raku pęcherza moczowego

Optimal treatment for metastatic bladder cancer

 Przedrukowano za zgodą z: *Curr. Oncol. Rep.* 2014; 16: 404

Adres do korespondencji:

Estrella M. Carballido
 Division of Hematology
 and Medical Oncology
 Mayo Clinic Cancer Center
 13400 E Shea Blvd, Scottsdale,
 AZ 85259, USA
 e-mail: carballido.estrella@mayo.edu

STRESZCZENIE

Rak pęcherza moczowego z przerzutami jest chorobą prowadzącą do zgonu. Standardem leczenia pierwszej linii jest chemioterapia oparta na cisplatynie, podawanej w skojarzeniu z gemcytabiną oraz metotreksatem, winblastyną i doksorubicyną. Leczenie drugiej linii wykazuje niewielką skuteczność, nie wpływając na poprawę wyników. Stosowano też chemioterapię w skojarzeniu z lekami ukierunkowanymi na cele molekularne w obrębie szlaków sygnałowych związanych ze wzrostem, przeżyciem i proliferacją komórek, ale dotychczas nie potwierdzono istotnej korzyści klinicznej. Obiecujące okazało się modulowanie odpowiedzi immunologicznej gospodarza przeciwko antygenom nowotworowym, a obecnie wiele nowych sposobów terapii jest w trakcie badań. Metody sekwencjonowania nowej generacji zastosowane w przypadku inwazyjnych raków urotelialnych dostarczyły wielu nowych informacji dotyczących biologii choroby oraz potencjalnych celów terapeutycznych. W zaawansowanej chorobie obejmują one zmiany kinazy tyrozynowej receptora/szlaku Ras oraz kinazy fosfatydylinozytolu 3/białkowej kinazy B/szlaku ssaczego celu rapamycyny, przy czym obecnie trwają badania nad rozwojem wielu nowych leków. Opublikowane ostatnio dane z obserwacji chorych na raka pęcherza moczowego w ramach *Cancer Genome Atlas Research Network* oraz inne badania sugerują, że mutacje w genach regulujących chromatynę są bardzo powszechne w przebiegu inwazyjnego raka pęcherza moczowego i występują częściej niż w innych nowotworach. Odkrycie nowych zmian genomowych stanowi wyzwanie dla procesu opracowywania nowych leków, mających na celu zmianę przebiegu choroby.

Słowa kluczowe: rak pęcherza moczowego z przerzutami, rak urotelialny, leki immunoterapeutyczne, markery molekularne, terapie ukierunkowane molekularnie

ABSTRACT

Metastatic bladder cancer is a lethal disease. Cisplatin-based chemotherapy, including the combination regimens gemcitabine–cisplatin and methotrexate–vinblastine–doxorubicin–cisplatin, are the standard first-line therapies. Second-line therapies have modest activity and no significant improvement in patient outcomes. Agents targeting growth, survival, and proliferation pathways have been added to cytotoxic therapy with limited added benefit to date. Modulating host immune response to cancer-associated antigens appears promising, with multiple new therapeutic approaches being pursued. Next-generation sequencing of invasive urothelial carcinoma has provided insights into the biology of this disease and potential actionable targets. Alterations in the receptor tyrosine kinase/Ras pathway and the phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B/mammalian target of rapamycin pathway represent potential therapeutic targets in advanced disease, and novel agents are in development. Recent data from the Cancer Genome Atlas Research Network bladder cancer cohort and other efforts suggest that mutations in chromatin-regulatory genes are very common in invasive bladder tumors, and are more frequent than in other studied tumors. The discovery of new genomic alterations challenges drug development to change the course of this disease.

Key words: metastatic bladder cancer, urothelial carcinoma, immunotherapeutics, molecular markers, targeted therapies

Onkol. Prak. Klin. 2014; 10, 6: 347–356

Onkologia w Praktyce Klinicznej
 2014, tom 10, nr 6, 347–356
 © Springer Science+Business
 Media New York 2014
 Tłumaczenie: dr n. med. Dariusz Stencel
 Wydanie polskie:
 VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.
 ISSN 1734–3542
 www.opk.viamedica.pl

Wprowadzenie

Rak pęcherza moczowego jest drugim pod względem częstości występowania nowotworem złośliwym układu moczowo-płciowego w Stanach Zjednoczonych, gdzie w 2014 roku odnotowano 74 690 nowych zachorowań i 15 580 zgonów [1]. Rak pochodzący z nabłonka układu moczowego (urotelialny) (UC, *urothelial carcinoma*) pęcherza moczowego jest chorobą prowadzącą do zgonu, z ograniczonymi możliwościami postępowania poza leczeniem pierwszej linii. Odsetek 5-letnich przeżyć u chorych z obecnością przerzutów wynosi tylko 5% [1]. Wyniki leczenia chorych na raka pęcherza moczowego są dużo gorsze niż wyniki osiągane w raku nerki lub raku gruczołu krokowego, które w ostatnich 15 latach były przedmiotem intensywnych badań, prowadzących do znacznego postępu.

Standardowe leczenie chorych na raka naciekającego błonę mięśniową pęcherza moczowego (MIBC, *muscle-invasive bladder cancer*) obejmuje opartą na cisplatynie chemioterapię neoadiuwantową stosowaną przed cystektomią. Wyniki dużego badania klinicznego z losowym doбором chorych, w którym oceniano leczenie przedoperacyjne schematem z metotreksatem, winblastyną, doksorubicyną i cisplatyną (MVAC) wykazało korzyści w zakresie przeżycia i zmniejszenie ryzyka zgonu u chorych poddawanych chemioterapii przed leczeniem chirurgicznym w porównaniu z wyłączną resekcją [2]. Leczenie skojarzone gemcytabiną i cisplatyną (GC) jest często stosowanym schematem alternatywnym w chemioterapii neoadiuwantowej, jednak większość danych wskazujących na podobny wpływ na przeżycie i lepszy profil toksyczności tego schematu pochodzi od chorych z obecnością przerzutów [3, 4]. W tej grupie chorych przeżycie po chemioterapii według schematów MVAC i GC jest podobne (odpowiednio — 15,2 i 14 miesięcy), a przeżycie wolne od progresji choroby jest porównywalne [5]. Porównano też chemioterapię według schematu MVAC z intensyfikacją dawki z tym schematem stosowanym w dawkach standardowych i wykazano lepszy profil toksyczności oraz podobną medianę przeżycia i trend w kierunku lepszego przeżycia długookresowego [6]. Dodanie paklitakselu do chemioterapii według schematu GC nie wykazało istotnej poprawy mediany przeżycia, ale zwiększało toksyczność [7]. Modyfikacje schematów MVAC i MVAC z intensyfikacją dawki oraz GC są najczęściej stosowanymi metodami leczenia chorych na zaawansowanego raka pęcherza moczowego kwalifikujących się do leczenia cisplatyną.

Postęp, jaki dokonał się w ostatnich latach w zakresie wiedzy na temat biologii i genomiki raka pęcherza moczowego, doprowadził do intensywnych badań nad nowymi możliwościami terapeutycznymi. Zmiany w zakresie receptora kinazy tyrozynowej (RTK, *receptor tyrosine kinase*)/szlaku Ras, kinazy 3-hydroksy fosfatydyloinozy-

tolu (PI3K, *phosphatidylinositol 3-hydroxy kinase*)/kinazy białkowej B (AKT, *protein kinase B*)/szlaku ssaczego celu rapamycyny (mTOR, *mammalian target of rapamycin*) oraz istotne etapy cyklu komórkowego stanowią potencjalne cele terapeutyczne u chorych na nowotwory o dużym stopniu złośliwości [8*]. Ponadto w większości guzów MIBC wykazano obecność aberracji w szlakach epigenetycznych. Opublikowane ostatnio opisy licznych mutacji w genach remodelujących chromatynę w MIBC sugerują, że leki ukierunkowane molekularnie na ten szlak sygnałowy mogą stanowić interesującą opcję terapeutyczną [9]. Prace prowadzone w ramach opracowania Atlasu Genomowego Nowotworów (TCGA, *Cancer Genome Atlas*) doprowadziły do opracowania szczegółowego profilu molekularnego MIBC, potwierdzając i uzupełniając wcześniejsze informacje [10*]. Obecnie oczekuje się przełożenia tych informacji na opracowanie odpowiednich badań klinicznych, uwzględniających specyficzne zmiany genomowe, które pozwolą na bardziej precyzyjną terapię chorych na raka pęcherza moczowego. W niniejszym artykule podsumowano optymalne opcje terapeutyczne, a także przedstawiono nowe możliwości terapii ukierunkowanych molekularnie oraz immunoterapii w przerzutowym UC. Dokonano też przeglądu prowadzonych badań klinicznych.

Leczenie pierwszej i drugiej linii

Chemioterapia neoadiuwantowa jest coraz częściej akceptowanym sposobem leczenia MIBC. Chemioterapia przedoperacyjna z konsolidującym zabiegiem chirurgicznym u chorych, u których doszło do najlepszej odpowiedzi, jest metodą stosowaną także w przypadku zajęcia lokalnych węzłów chłonnych. Z kolei, systemowa chemioterapia w leczeniu adiuwantowym może być utrudniona wskutek osłabienia chorego po operacji.

Cisplatyna jest najważniejszym lekiem stosowanym w leczeniu przerzutowego UC. Szczególną uwagę zwrócono na ten lek w 1985 roku, kiedy Sternberg i wsp. [11] wykazali odsetek odpowiedzi wynoszący 50–70% i medianę przeżycia wynoszącą około 13 miesięcy. W przełomowym badaniu, do którego włączono 400 wcześniej nieleczonych chorych z nieoperacyjnym rakiem pęcherza moczowego, długookresowe wskaźniki przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) i przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, *progression-free survival*) po leczeniu według schematów MVAC i GC były podobne [współczynnik ryzyka (HR, *hazard ratio*) 1,04, 95-proc. przedział ufności (CI, *confidence interval*) 0,82–1,32; $p = 0,75$] [5]. W związku z istotną toksycznością MVAC, preferowaną metodą jest chemioterapia według schematu GC, charakteryzująca się lepszym profilem toksyczności [3].

Poszukując lepiej tolerowanego i bardziej aktywnego schematu dawkowania leków cytotoksycznych, zapropo-

nowano stosowanie schematu MVAC z intensyfikacją dawki, jako bezpieczniejszej alternatywy, pozwalającej na uzyskanie większego odsetka odpowiedzi całkowitych (CR, *complete response*) i większą trwałość odpowiedzi w tej populacji [12]. W schemacie tym stosuje się doxorubicynę i cisplatynę w skojarzeniu z metotreksatem i winblastyną co 2 tygodnie wraz z profilaktyką czynnikiem wzrostu. Uaktualnione wyniki po 7 latach obserwacji potwierdziły, że leczenie według schematu MVAC z intensyfikacją dawki wiąże się ze zmniejszonymi odsetkami progresji choroby i zgonów w porównaniu z oryginalnym schematem MVAC w dawkach standardowych [6]. Wielu chorych nie kwalifikuje się jednak do leczenia cisplatyną z powodu gorszego stanu ogólnego, utraty słuchu oraz upośledzonej czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 50 ml/min) [13]. U tych chorych preferuje się chemioterapię wielolekową z karboplatiną. Skuteczność przeciwnowotworowa karboplatyny i gemcytabiny w porównaniu z metotreksatem, winblastyną i karboplatiną u wcześniej nieleczonych chorych była podobna, a profil toksyczności, zgodnie z oczekiwaniami, wskazywał na korzyść schematu dwulekowego [14]. Mediana przeżycia w tym badaniu wyniosła około 9 miesięcy w każdym ramieniu. Wyniki innych badań, w których stosowano karboplatinę jako leczenie podstawowe, były porównywalne [15–17].

W niewielkim badaniu klinicznym porównano leczenie paklitaksemem i karboplatiną z chemioterapią według schematu MVAC. Wykazano nieco gorszą aktywność, ale siła statystyczna badania była niedostateczna z powodu niewielkiej w przebiegu inwazyjnego raka pęcherza moczowego liczby chorych [18]. Dodanie paklitakselu do schematu według GC nie spełniło oczekiwań dotyczących poprawy przeżycia. Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR, *overall response rate*) u chorych wcześniej niepoddawanych chemioterapii wyniósł 55,5% po zastosowaniu terapii trójlekowej w porównaniu z 43,6% po zastosowaniu dwulekowego połączenia GC [7], ale nie przełożyło się to na statystycznie istotną korzyść w zakresie przeżycia. Autorzy badania uwzględnili wcześniej odnotowane wyniki, różniące się w zależności od pochodzenia UC (górny odcinek dróg moczowych w porównaniu z nowotworami pochodzącymi z pęcherza moczowego) [19] i przeprowadzili nieplanowaną analizę chorych na raka pęcherza moczowego, wykazując dłuższe OS po paklitakselu z GC w porównaniu z samym GC (odpowiednio 15,9 w porównaniu z 11,9 miesiąca, HR 0,80, 95% CI 0,66–0,97; $p = 0,03$) [7]. Inny przykład leczenia opartego na pochodnych platyny w chemioterapii pierwszej linii pochodzi z małego badania klinicznego II fazy z pemetrekselem i cisplatyną, w którym wykazano odsetek odpowiedzi wynoszący 66,7% [20]. Te interesujące wyniki wymagają potwierdzenia w większych badaniach klinicznych.

Dla chorych na zaawansowane postaci choroby dostępne są liczne możliwości leczenia drugiej linii. Wię-

szość z nich wykazuje ograniczoną aktywność u chorych z opornością na leczenie pochodnymi platyny (odsetki odpowiedzi poniżej 20%), a w Stanach Zjednoczonych żadna z metod nie została uznana za standard leczenia. W małych badaniach klinicznych II fazy u chorych z progresją choroby po leczeniu pierwszej linii wykazano niewielką aktywność leków przeciwko kwasowi foliowemu (pemetrekselem) [21] i taksoidów (paklitaksel, docetaksel) [22, 23]. Poddano analizie wskaźniki OS po monoterapii pemetrekselem. W dwóch niewielkich badaniach klinicznych odnotowano odsetki odpowiedzi wynoszące 27,7% i 8% (odpowiadające — odpowiednio — 47 i 13 chorym) [21, 24]. Podjęto próbę weryfikacji tej rozbieżności, przeprowadzając niedawno największe dotychczas badanie retrospektywne, w którym wykazano ORR wynoszący 7% [25]. Aktywność paklitakselu była w tej populacji również niewielka (odsetek odpowiedzi 10%) [22]. W przeciwieństwie do tych obserwacji, ORR u chorych z opornością na pochodne platyny leczonych paklitaksemem związanym z albuminami (nab-paklitaksel) — w ramach niewielkiego badania klinicznego II fazy — wyniósł 27,7% [26]. W innych badaniach w monoterapii w drugiej linii stosowano gemcytabinę, ifosfamid i oksaliplatinę, ale aktywność wszystkich leków była ograniczona [27–30].

Nowy inhibitor mikrotubul — winfluninę — zarejestrowano w Europie do leczenia chorych z opornością na pochodne platyny. W badaniu klinicznym III fazy porównano winfluninę z najlepszym leczeniem objawowym (BSC, *best supportive care*) — leczenie winfluniną zmniejszyło ryzyko zgonu o 23% ($p = 0,04$). Wyniki te pochodziły z analizy wieloczynnikowej, przeprowadzonej przy użyciu modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa, w którym dane dostosowywano do określonych wcześniej czynników prognostycznych [31]. W analizie zgodnej z intencją leczenia (ITT, *intent-to-treat*) nie wykazano jednak istotnej poprawy mediany OS.

Innym obiecującym lekiem jest erybulina — modulator mikrotubul — zarejestrowany do leczenia raka piersi. W małym badaniu klinicznym u wcześniej nieleczonych chorych z obecnością przerzutów odnotowano ORR wynoszący 38% (choć 72,5% chorych otrzymywało wcześniej chemioterapię neoadiuwantową i/lub adiuwantową) [32]. Erybulina nie jest wydzielana przez nerki, co zwiększa jej użyteczność u chorych z przeciwwskazaniami do leczenia cisplatyną. Erybulina jest obecnie badana w skojarzeniu z GC w leczeniu pierwszej linii (NCT01126749) oraz jako monoterapia w chorobie odpornej na leczenie (NCT00365157).

Nowoczesne terapie ukierunkowane molekularnie i immunoterapia

Liczne szlaki przesyłania sygnałów w komórce wpływają na rozwój i progresję UC. Szlak RTK/Ras

obejmuje receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, *epidermal growth factor receptor*) — zwany także ERBB1, HER2/neu — znany także jako *ERBB2* oraz receptor czynnika wzrostu fibroblastów (FGFR, *fibroblast growth factor receptor*) 3. Szlak PI3K/AKT/mTOR jest odrębnym szlakiem, często zmienionym w przebiegu UC, który może służyć jako wzorzec do badania nowych leków na UC. Proces rozwoju UC obejmuje też proces angiogenezy, związany z naczyniowo-śródbłonkowym czynnikiem wzrostu (VEGF, *vascular endothelial growth factor*). Zwiększone stężenia VEGF wiązały się z wysokim stopniem złośliwości i zaawansowania nowotworu oraz z gorszymi wynikami leczenia [33]. W dalszej części dokonano przeglądu leków ukierunkowanych molekularnie na nieprawidłowe szlaki przekazywania sygnału związane z UC oraz immunoterapii stosowanych w ramach badań klinicznych w tej chorobie.

Leki ukierunkowane molekularnie na rodzinę EGFR

Receptory EGFR i HER2/neu są najbardziej przebadanymi receptorami z tej rodziny w raku pęcherza moczowego. Nadekspresja EGFR, receptora kinazy tyrozynowej, wiązała się z gorszymi wynikami u chorych na UC [34]. Kilka leków ukierunkowanych molekularnie, blokujących ten receptor, badano u chorych na UC, nie wykazując poprawy wyników. Wyniki badań przedklinicznych wykazały potencjalną aktywność synergistyczną gefitynibu (inhibitor EGFR) i chemioterapii, ale dodanie tego leku do schematu GC nie prowadziło do poprawy odsetków odpowiedzi lub przeżycia w badaniach u dotychczas nieleczonych chorych [35]. Gefitynib nie wykazał również korzyści klinicznych w monoterapii (w tym nawet u chorych z silną ekspresją EGFR) [36]. Z leczeniem według schematu GC kojarzono też cetuksymab, przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko EGFR, nie wykazując złagodzenia objawów i nasilając oczekiwaną toksyczność [37]. Cetuksymab był także skojarzony z paklitakselem u wcześniej leczonych chorych z zaawansowaną chorobą. Ramię z monoterapią zostało zamknięte z powodu ograniczonej aktywności, podczas gdy w ramieniu z leczeniem skojarzonym wykazano odsetek odpowiedzi wynoszący 25% i medianę PFS wynoszącą 16,4 tygodnia, mimo obecności naciekania narządów trzewnych u większości chorych (78,5%) [38]. W badaniu klinicznym II fazy z randomizacją, oceniającym dodanie cetuksymabu do schematu według GC, wykazano zwiększenie toksyczności w porównaniu z samą chemioterapią, bez poprawy przeżycia [39].

W zależności od charakterystyki badanych chorych nadekspresja i/lub amplifikacja HER2/neu w UC mieści się w zakresie 8–81% [40, 41], często wiążąc się z bardziej agresywnym przebiegiem choroby. Wykazano częstsza

nadekspresję HER2/neu w zmianach przerzutowych niż w pierwotnych guzach UC [42]. Lapatynib, podwójny inhibitor kinazy tyrozynowej HER2/neu i EGFR, jest kolejnym nowym lekiem badanym w UC. Chociaż całe badanie było negatywne, lapatynib wykazał aktywność w leczeniu drugiej linii w podgrupie chorych z nadekspresją EGFR i HER2/neu [43]. Wstępne wyniki badania klinicznego I fazy z lapatynibem i GC [44] wykazały, że skojarzenie to było bezpieczne u dotychczas nieleczonych chorych z przerzutowym UC, ale ostateczne wyniki badania nie są jeszcze znane (NCT00623064). W dwóch prowadzonych obecnie badaniach klinicznych podjęto próbę oceny, czy ekspresja EGFR HER2/neu może być czynnikiem predykcyjnym odpowiedzi na leczenie w tej populacji: lapatynib i docetaksel w drugiej linii leczenia (NCT01382706) oraz lapatynib w leczeniu podtrzymującym po odpowiedzi lub stabilizacji choroby po leczeniu wstępnym guzów z nadekspresją HER2/neu i/lub EGFR (NCT00949455).

Trastuzumab, przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko receptorom HER2/neu zarejestrowane do leczenia chorych na raka piersi i raka żołądka, stosowano w badaniach klinicznych u osób z rozpoznaniem UC. Lek kojarzono z gemcytabiną, karboplatiną i paklitakselem u chorych na nowotwory z przerzutami wykazującymi nadekspresję HER2/neu (oznaczanego metodą immunohistochemiczną), amplifikacją genu lub ze zwiększonym stężeniem HER2/neu w surowicy krwi [45]. Toksyczność związana z tym schematem leczenia obejmowała głównie mielosupresję, neuropatię, objawy ze strony przewodu pokarmowego oraz zmęczenie. U niektórych chorych (22,7%) doszło do toksyczności w obrębie serca, objawiającej się w postaci zaburzeń czynności lewej komory serca i tachykardii. Korzyść kliniczną odniosło 70% chorych, u 5% odnotowano odpowiedź całkowitą (CR, *complete response*), a u 26% wystąpiła odpowiedź częściowa (PR, *partial response*), co wskazuje na potrzebę wstępnego doboru chorych w celu uzyskania najlepszych wyników. Obecnie u chorych z guzami wykazującymi mutacje w *HER2/neu* lub amplifikację genu *EGFR* prowadzone są badania z neratynibem, silnym inhibitorem HER2/neu i EGFR (NCT01953926). Leczenie ukierunkowane molekularnie stanowi nadal interesującą opcję w przypadku nowotworów z grupy UC wykazujących nadekspresję HER2/neu z uwagi na dobre wyniki leczenia tymi lekami chorych z innymi typami nowotworów.

Leki ukierunkowane na FGFR3

Mutacje w zakresie *FGFR3* często występują w przebiegu guzów nie-MIBC o niskim stopniu złośliwości, ale są także obecne u części chorych z guzami zaawansowanymi [10*], co sugeruje potencjalną rolę leków

ukierunkowanych na ten cel molekularny w bardziej zaawansowanych stadiach choroby. Badania kliniczne z inhibitorem receptora VEGF i FGFR dowitynibem u chorych z nowotworami naciekającymi błonę mięśniową pęcherza i obecnością lub bez mutacji w genie *FGFR3* nie wykazały istotnej aktywności [46], chociaż inne, silniejsze inhibitory FGFR3 są skierowane do badań klinicznych. W ostatnim czasie opisano nowy mechanizm aktywacji FGFR u chorych na raka pęcherza moczowego, obejmujący włączenie *FGFR3* w rearanżację chromosomów w celu tworzenia fuzji genów z aktywacją konstytutywnej kinazy FGFR. Te geny fuzyjne okazują się wrażliwe na inhibitory FGFR3, w związku z tym konieczne jest przeprowadzenie badań klinicznych z użyciem tych leków w wybranych grupach chorych [47].

Leki ukierunkowane molekularnie na angiogenezę — VEGF

Zwiększone stężenie VEGF i jego receptorów wiąże się z bardziej agresywnym przebiegiem choroby i wyższym stopniem jej zaawansowania [48]. Wielokinazowe inhibitory kinazy tyrozynowej hamujące VEGF, takie jak sunitynib i sorafenib, stosowano w monoterapii u chorych z obecnością przerzutów [49–51]. Wyniki dwóch badań klinicznych II fazy z sunitynibem wykazały niewielką aktywność leku w tej populacji. W jednym z badań stosowano schemat dawkowania 50 mg na dobę przez 4 tygodnie z 2 tygodniami przerwy, z korzyścią kliniczną u 58% i medianą OS wynoszącą 8,1 miesiąca [49]. W drugim badaniu porównano ten sam schemat dawkowania z podawaniem 37,5 mg na dobę w sposób ciągły [50]. Przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji choroby były podobne w obu badanych kohortach, a sunitynib nie osiągnął zakładanego poziomu aktywności. W przeciwieństwie do tego, sorafenib okazał się nieskuteczny w leczeniu pierwszej linii [51]. Pazopanib, kolejny inhibitor wielu kinaz tyrozynowych skierowany przeciwko receptorowi VEGF, receptorowi płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR, *platelet-derived growth factor receptor*) oraz c-KIT, stosowano w monoterapii w badaniu klinicznym II fazy u chorych z nawrotowym i opornym na leczenie UC [52]. Wszystkie odnotowane tym badaniu odpowiedzi były częściowe, a wskaźnik potwierdzonych obiektywnych odpowiedzi wyniósł 17%. Podsumowując, przedstawione wyniki sugerują, że leki ukierunkowane molekularnie na angiogenezę mogą przynosić korzyści co najmniej niektórym chorym na raka pęcherza moczowego, ponieważ w trakcie monoterapii obserwowano aktywność przeciwnowotworową.

Korzyści ze skojarzenia leczenia antyangiogenego ze standardową chemioterapią nie zostały dotychczas

dokładnie określone. Badanie kliniczne z sunitynibem w skojarzeniu z chemioterapią według schematu GC, do którego włączono chorych przed zabiegiem operacyjnym z miejscowo zaawansowaną chorobą, zostało przedwcześnie zakończone z powodu nadmiernej toksyczności [53]. Wstępne dane pochodzące od 25 chorych leczonych pazopanibem w skojarzeniu z paklitaksellem stosowanym co tydzień sugerowały, że w tej populacji było to bezpieczne i aktywne leczenie, a 80% chorych odniosło korzyść kliniczną [54]. Konieczne są dalsze badania z tym skojarzeniem (NCT01108055). W innym badaniu u chorych niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną stosowano bewacyzumab (przeciwciało monoklonalne skierowane przeciw VEGF) w skojarzeniu z karboplatiną i gemcytabiną, uzyskując ORR u 49% chorych z medianą OS wynoszącą 13,9 miesiąca, co przekraczało uzyskiwane wcześniej wartości u chorych leczonych karboplatiną i gemcytabiną (10,3 mies.) [55]. Podobnie też w jednoramiennym badaniu klinicznym II fazy z gemcytabiną, cisplatyną i bewacyzumabem wykazano medianę OS wynoszącą 19,1 miesiąca, w porównaniu z 14 miesiącami oczekiwanymi po samej chemioterapii według schematu GC [56]. W przeciwieństwie do tego, dodanie bewacyzumabu do chemioterapii według schematu MVAC w leczeniu neoadiuwantowym nie doprowadziło do widocznego zmniejszenia stopnia zaawansowania nowotworu [57]. Rola bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią według schematu GC jest obecnie badana w wielośrodkowym badaniu klinicznym III fazy u chorych z obecnością przerzutów (NCT00942331).

Uważa się, że protoonkogen *c-MET*, kodujący kinazę tyrozynową receptora (MET), jest również włączony w proces karcynogenezy w raku pęcherza moczowego. Aktywowane białko MET może nasilać angiogenezę i wzrost guza poprzez nadmierną aktywację VEGF, a znaczne stężenia MET w moczu i surowicy krwi korelują z rozwojem guza [58]. Apolo i wsp. [59] przedstawili wstępne wyniki badania klinicznego II fazy, w którym stosowano kabozantynib, inhibitor receptora VEGF 2 szlaku MET u chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie rakiem pęcherza moczowego z przerzutami. Są one bardzo interesujące — wykazano korzyść kliniczną u 48% chorych, z których 37% uzyskało stabilizację choroby, a 11% obiektywne odpowiedzi (NCT01688999). Oczekiwane są pełne dane kliniczne z tego badania.

Leki ukierunkowane na szlak PI3K/AKT/mTOR

Zmiany onkogenne w obrębie tego szlaku rozpoznano u chorych zarówno z nieinwazyjnym, jak i inwazyjnym rakiem pęcherza moczowego. Przedstawione dalej aktualne dane z TCGA potwierdzają rolę leków ukie-

runkowanych na ten szlak. W badaniu klinicznym I fazy z GSK2126458, doustnym inhibitorem PI3K, kompleksu 1 kinazy mTOR i kompleksu 2 kinazy mTOR odnotowano obiektywne odpowiedzi u chorych na UC niezależnie od stanu mutacji w obrębie genu *PIK3CA* (obecna lub nieobecna) [60]. Wyniki te sugerują, że odpowiedź na wymieniony lek nie zależy od obecności mutacji w genie *PIK3CA*, a precyzyjny mechanizm działania wielu leków ukierunkowanych molekularnie nie został do końca poznany. Buparlizyb — nowy doustny inhibitor pan-PI3K — jest badany u chorych z przerzutami poddawanych wcześniej chemioterapii. W badaniu, do którego zakwalifikowano chorych ze zmianami w obrębie szlaku PI3K, będzie oceniana korelacja różnych zmian w obrębie szlaku z przeżyciem wolnym od progresji choroby (NCT01551030).

Ssaczy cel rapamycyny jest kolejnym elementem efektorowym tego szlaku, a jego hamowanie wykazało działanie przeciwnowotworowe w komórkach raka pęcherza moczowego w warunkach *in vitro* [61]. U chorych poddawanych wcześniej chemioterapii przeprowadzono dwa badania kliniczne II fazy z ewerolimusem, inhibitorem mTOR [62, 63]. W jednym odnotowano wskaźnik kontroli choroby wynoszący 27% oraz korelację z obecnością białek związanych z angiogenezą w surowicy krwi. Poszukując czynnika predykcyjnego odpowiedzi, od leczonego w tym badaniu chorego z trwałą, prawie całkowitą remisją pobrano materiał z guza pierwotnego w celu sekwencjonowania całego genomu. Wykazano obecność mutacji związanych z utratą funkcji w obrębie *TSC1* (*tuberous sclerosis complex 1*), czynnika regulacyjnego, hamującego aktywację szlaku mTOR. Uznano, że mutacje te stanowią czynnik predykcyjny odpowiedzi u chorego z tak wyjątkowymi efektami leczenia [64*]. Czynnikiem *TSC1* jest ujemnym regulatorem szlaku mTOR, a zahamowanie białka *TSC1* prowadzi do zwiększenia aktywności szlaku mTOR. W innym badaniu z pazopanibem i ewerolimusem jeden z chorych uzyskał CR, która trwała 14 miesięcy. U tego chorego również dokonano sekwencjonowania materiału z guza i wykazano obecność mutacji aktywujących *mTOR*, wrażliwych na działanie inhibitorów mTOR [65]. Wnikliwa analiza szlaku mTOR jest przykładem skutecznego poszukiwania leczenia ukierunkowanego molekularnie u wybranych chorych na zaawansowanego UC. Obecnie prowadzone są dwa badania kliniczne z ewerolimusem, jedno w skojarzeniu z GC (NCT01182168), a drugie z zastosowaniem ewerolimusu z paklitaksemem w porównaniu z monoterapią inhibitorem mTOR u chorych niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną (NCT01215136). W Europie prowadzone jest też badanie z zastosowaniem temsyrolimusu, inhibitora mTOR, w leczeniu drugiej linii u chorych na UC (NCT01827943). Opisane powyżej ekstremalne odpowiedzi odnotowane u chorych bez wstępnej selekcji

wskazują na konieczność dalszych badań nad hamowaniem szlaku mTOR w wybranych grupach z obecnością mutacji w obrębie *TSC1* i/lub mTOR.

Modulowanie odpowiedzi immunologicznej

Standardową formą immunoterapii w leczeniu guzów nie-MIBC jest zastosowanie szczepionki BCG (*bacillus Calmette-Guerin*). Skuteczna immunoterapia chorych na MIBC i przerzutowe UC stanowi jednak wyzwanie. Przerwanie szlaków związanych z odpowiedzialnymi za tolerancję immunologiczną limfocytami T okazało się skuteczne w leczeniu innych nowotworów [66]. W badaniu pilotażowym z monoterapią ipilimumabem, przeciwciałem skierowanym przeciwko antygenowi 4 cytotoksycznego limfocyta T (*CTLA4*, *cytotoxic lymphocyte antigen 4*), w leczeniu neoadiuwantowym chorych na UC uzyskano interesujące dowody na aktywność przeciwnowotworową [67]. Zablockowanie *CTLA4* prowadziło do nasilenia nacieków limfocytów T CD4+ ICOS^{hi} w tkankach guza, co korelowało z korzyściami klinicznymi w zakresie przeżycia całkowitego [67]. Obecnie prowadzone jest badanie kliniczne ze standardową chemioterapią według schematu GC w pierwszej linii, po której stosuje się ipilimumab (NCT01524991). W założeniach leczenie cytotoksyczne ma prowadzić do rozpoznania przez układ immunologiczny uwalnianych z komórek nowotworu antygenów, zwiększając skuteczność ekspozycji na stosowaną w kolejnym etapie immunoterapię. Skuteczność blokowania *CTLA4* w czerniaku przemawia za zastosowaniem takiego podejścia terapeutycznego w UC, ponieważ jest to nowotwór wysoce immunogenny. U chorych na UC planuje się kolejne badania kliniczne, z nowymi inhibitorami głównych procesów immunologicznych ukierunkowanymi na receptory zaprogramowanej śmierci komórki oraz ich ligandy.

Inną badaną obecnie metodą immunoterapii jest stosowanie autologicznych komórek dendrytycznych skierowanych przeciwko HER2 (pochodzących z tej samej platformy co terapia sipuleucel-T) w ramach leczenia adiuwantowego u chorych na raka pęcherza moczowego z ekspresją białka HER2/neu. Zakończono rekrutację do badania klinicznego, a jego wyniki są oczekiwane (NCT01353222). Białko fuzyjne ludzkiej interleukiny-2/receptora limfocyta T — ALT-801 — wykazało pewną aktywność w skojarzeniu z GC w leczeniu pierwszej linii (NCT01326871) [68]. Nadal duże zainteresowanie budzi możliwość zwiększenia rozpoznawalności antygenów nowotworowych przez układ immunologiczny gospodarza. Rola tego mechanizmu w terapii musi być jednak lepiej określona, a w tym celu prowadzi się wiele badań klinicznych (tab. 1).

Tabela 1. Immunoterapia i leki immunomodulujące w badaniach klinicznych u chorych na raka urotelialnego z naciekami na mięsień pęcherza

Cel	Lek/skojarzenie	Faza leczenia	Faza	Powiązane biomarkery	Odpowiedź	Badanie kliniczne
CTLA4	Ipilimumab	Leczenie przedoperacyjne	I	Zwiększony odsetek limfocytów T CD4+ICOS ^{hi} [67] ^a	Potencjalne korzyści kliniczne i OS	Zakończone
CTLA4	Ipilimumab z GC	Pierwsza linia	II		W trakcie	NCT01524991
HER2/neu	DN24-02 (immunoterapia autologiczna)	Adiuwantowe (randomizacja w porównaniu z placebo)	II	Komórkowa i humoralna odpowiedź immunologiczna na HER2 Ocena kumulacyjnego zwiększenia aktywności CD54	W trakcie	NCT01353222
p53+/HLA-A*0201 ^a	ALT-801 (białko fuzyjne ludzkiej IL-2/pojedynczego łańcucha receptora limfocyty T) z GC	Choroba z przerzutami	Ib/II	Profil farmakokinetyczny Pomiar miana przeciwciał anty-ALT-801 i anty-IL-2 Związek z prezentacją przez guz HLA-A*0201/p53.	3 chorych z całkowitą odpowiedzią radiologiczną, 1 chory z całkowitą odpowiedzią patologiczną [68]	NCT01326871
NY-ESO-1	Szczepionka z białka fuzyjnego DEC-205–NY-ESO-1 z lub bez S	Choroba z przerzutami, chorzy wcześniej leczeni ^b	I	Odpowiedź humoralna przeciwciała NY-ESO-1. Miano specyficznych przeciwciał przeciwciała NY-ESO-1 Limfocyty T regulatorowe CD4+CD25+FOXP3+	W trakcie	NCT01522820
PD-L1	MPDL3208A (przeciwciała anty-PDL1)	Choroba z przerzutami	I	Zwiększenie liczby krążących limfocytów T CD8+, Ki-67+ i białek w surowicy krwi (tj. IL-18); markery aktywności	43% odpowiedzi u chorych PD-L1 dodatnich i 11% u PD-1 ujemnych [69]	NCT01375842
PD-L1	MPDL3208A (przeciwciała anty-PDL1) z bewacyzumabem i/lub chemioterapią	Choroba z przerzutami ^c	Ib		W trakcie	NCT01633970
Limfocyty T	S z GC	Pierwsza linia i chorzy wcześniej leczeni	I/II	Białka odpowiedzi uszkadzającej mikrośrodowisko DNA przy użyciu IHC i PCR	W trakcie	NCT01938573
Limfocyty T	Lenalidomid z karboplatiną i gemcytabiną	Choroba z przerzutami, chorzy wcześniej leczeni	I		W trakcie	NCT01352962

^aEpitop peptydowy (aminokwasy 264–272) ludzkiego antygenu p53, obecny na komórkach nowotworowych w związku z HLA-A*0201 (p53+ /HLA-A*0201); ^bBadanie obejmuje wszystkie guzy lite wykazujące ekspresję NY-ESO-1; ^cObejmuje guzy lite miejscowo zaawansowane, z przerzutami i nawracające; CTLA4 (cytotoxic T lymphocyte antigen 4) — antygen 4 cytotoksycznego limfocyty T; FOXP3 (forkhead box P3) — czynnik transkrypcyjny skurfinia; GC — gemcytabina z cisplatiną; HLA (human leukocyte antigen) — układ antygenowej zgodności tkankowej; ICOS (inducible costimulator) — białko kostymulujące; IHC — immunohistochemia; IL — interleukina; OS (overall survival) — przeżycie całkowite; PCR (polymerase chain reaction) — reakcja łańcuchowa polimerazy; PDL1 (programmed death ligand 1) — ligand 1 zaprogramowanej śmierci; S — syrolimus

Nowe wyzwania

Prowadzone badania zwiększyły wiedzę z zakresu biologii MIBC, szczególnie w odniesieniu do różnorodnej charakterystyki molekularnej tego nowotworu oraz cech modulujących odpowiedź na leczenie. W kontekście leków ukierunkowanych molekularnie wykazano, że ewolucja i heterogenność nowotworu są istotnymi czynnikami warunkującymi progresję choroby. Na podstawie ukierunkowanego sekwencjonowania nowej generacji materiału pobranego z różnych ognisk nowotworowych u tego samego chorego wykazano obecność wspólnych oraz odrębnych mutacji związanych z rozwojem nowotworu, co podkreśla wyzwania dotyczące indywidualizacji leczenia w onkologii [70].

W TCGA oceniano obecność aberracji genomowych w 131 próbkach pobranych od dotychczas nieleczonych chorych na MIBC [10*]. Wielopłaszczyznowa analiza obejmuje sekwencjonowanie całego eksonu i całego genomu, sekwencjonowanie RNA, sekwencjonowanie mikro-RNA i oznaczenia RPPA (*reverse-phase protein arrays*). Wykazano obecność powtarzających się mutacji w obrębie genów związanych z regulacją cyklu komórkowego, regulacją chromatyny i kinazami szlaków sygnałowych. Niektóre z aberracji opisano już wcześniej, chociaż mutacje w genach związanych z regulacją chromatyny występowały dużo częściej w guzach pęcherza niż w innych analizowanych do tej pory nowotworach. Stosunkowo niezbadanym jeszcze obszarem w leczeniu raka pęcherza moczowego jest ukierunkowanie na szlaki epigenetyczne.

W tej szczegółowej analizie przedstawiono również zmiany w obrębie szlaków PI3K/AKT/mTOR, szlaków kontroli cyklu komórkowego (szlaki związane z genami *TP53* i *RBI*) oraz szlaków związanych z RTK/Ras, obejmujących znane geny *ERBB2*, *ERBB3* i *FGFR3*. Częstość występowania punktowych mutacji aktywujących *PI3K* wynosiła 17%, a mutacje lub delecje w obrębie genów stwardnienia guzowatego (*TSC*, *tuberous sclerosis complex*) 1 lub 2 stwierdzono w 9% guzów. Mechanizmy zmian w obrębie szlaków RTK/Ras były różne — obejmowały amplifikacje, mutacje lub fuzje [10*]. W podgrupie nowotworów inwazyjnych wykazano liczne mechanizmy aktywacji *FGFR3*, co ponownie potwierdza konieczność kontynuowania badań nad hamowaniem *FGFR3* w nowotworach naciekających błonę mięśniową pęcherza moczowego.

Zintegrowana analiza ułatwiła porównanie charakterystyki molekularnej guzów pęcherza moczowego z innymi nowotworami litymi, dla których dysponuje się podobnymi danymi. Obserwacje te nieoczekiwanie ujawniły, że na poziomie molekularnym pewne typy raka pęcherza moczowego przypominają podtypy raka piersi, głowy i szyi oraz płuca, co sugeruje podobne mechanizmy rozwoju guza [10*]. Poznanie zmian genomowych w UC

ma kluczowe znaczenie dla poprawy wyników leczenia tej choroby.

Wnioski

Mediana przeżycia u chorych na przerzutowego raka urotelialnego jest nadal niewielka. Chemioterapia oparta na pochodnych platyny pozostaje standardem leczenia przerzutowych UC i guzów naciekających błonę mięśniową, jednak skuteczność terapii drugiej linii nie jest optymalna, a żadna z nich nie wykazała ostatecznie poprawy przeżycia, choć winfluninę zarejestrowano w Europie. Nie wykazano też dotychczas korzyści klinicznych ze skojarzenia chemioterapii z lekami ukierunkowanymi molekularnie. Skuteczność leków ukierunkowanych molekularnie ograniczała niewielki odsetek chorych z poszczególnymi zmianami molekularnymi, co podkreśla znaczenie kwalifikowania chorych do przyszłych badań na podstawie charakterystyki guza. Immunoterapia omija niektóre z tych trudności, ponieważ opiera się na możliwościach wzmocnienia odpowiedzi immunologicznej gospodarza na antygen nowotworowy, chociaż precyzyjny mechanizm ucieczki komórek nowotworowych spod nadzoru immunologicznego w przypadku immunoterapii pozostaje niewyjaśniony. Mimo to immunoterapia jest nadal atrakcyjną koncepcją, wymagającą dalszych badań u chorych na raka pęcherza moczowego z przerzutami.

Obserwacje TCGA pomagają w opracowaniu nowych leków i określeniu kierunków przyszłych badań klinicznych. W przyszłości badania kliniczne obejmujące analizę molekularną, która ma na celu określenie zmian genetycznych będących potencjalnym celem terapeutycznym, mogą umożliwić przełamanie obecnego impasu w terapii tych nowotworów.

Zgodność z Zasadami Etyki Lekarskiej.

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Prawa człowieka i zwierząt oraz świadoma zgoda

— artykuł nie zawiera żadnych badań z udziałem ludzi lub zwierząt, prowadzonych przez autorów.

Piśmiennictwo

Artykuły o szczególnym znaczeniu, opublikowane w ostatnim czasie, zostały wyróżnione w następujący sposób: *ważne

1. Siegel R., Ma J., Zou Z., Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J. Clin.* 2014; 64 (1): 9–29.
2. Grossman H.B., Natale R.B., Tangen C.M. i wsp. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349 (9): 859–866.
3. Von Der Maase H., Hansen S.W., Roberts J.T. i wsp. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18 (17): 3068–3077.

4. Dash A., Pettus J.A., Herr H.W. i wsp. A role for neoadjuvant gemcitabine plus cisplatin in muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: a retrospective experience. *Cancer* 2008; 113 (9): 2471–2477.
5. von der Maase H., Sengelov L., Roberts J.T. i wsp. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23 (21): 4602–4608.
6. Sternberg C.N., de Mulder P., Schornagel J.H. i wsp. Seven year update of an EORTC phase III trial of high-dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumours. *Eur. J. Cancer* 2006; 42 (1): 50–54.
7. Bellmunt J., von der Maase H., Mead G.M. i wsp. Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/gemcitabine and gemcitabine/cisplatin in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer without prior systemic therapy: EORTC intergroup study 30987. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30 (10): 1107–1113.
- 8.* Iyer G., Al-Ahmadie H., Schultz N. i wsp. Prevalence and co-occurrence of actionable genomic alterations in high-grade bladder cancer. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31 (25): 3133–3140. Przedstawiono częstość występowania i współwystępowanie różnych zmian genomowych w UC o wysokim stopniu złośliwości. Podkreślono, że większość guzów pęcherza moczowego wykazuje zmiany genetyczne, mogące być czynnikiem predykcyjnym odpowiedzi na leczenie ukierunkowane molekularnie.
9. Gui Y., Guo G., Huang Y. i wsp. Frequent mutations of chromatin remodeling genes in transitional cell carcinoma of the bladder. *Nat. Genet.* 2011; 43 (9): 875–878.
- 10.* The Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma. *Nature* 2014; 507 (7492): 315–322. Szczegółowe przedstawienie nowych informacji na temat biologii choroby i potencjalnego znaczenia klinicznego powtarzanych zmian molekularnych w MIBC. Mutacje w obrębie szlaków epigenetycznych są często obserwowane w UC, co sugeruje możliwą rolę ukierunkowania terapii na modyfikację chromatyny w określonej podgrupie nowotworów pęcherza moczowego.
11. Sternberg C.N., Yagoda A., Scher H.I. i wsp. Preliminary results of m-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for transitional cell carcinoma of the urothelium. *J. Urol.* 1985; 133 (3): 403–407.
12. Sternberg C.N., de Mulder P.H., Schornagel J.H. i wsp. Randomized phase III trial of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer protocol no. 30924. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19 (10): 2638–2646.
13. Galsky M.D., Hahn N.M., Rosenberg J. i wsp. Treatment of patients with metastatic urothelial cancer “unfit” for cisplatin-based chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29 (17): 2432–2438.
14. De Santis M., Bellmunt J., Mead G. i wsp. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30 (2): 191–199.
15. Galsky M.D., Iasonos A., Mironov S., Scattergood J., Boyle M.G., Bajorin D.F. Phase II trial of dose-dense doxorubicin plus gemcitabine followed by paclitaxel plus carboplatin in patients with advanced urothelial carcinoma and impaired renal function. *Cancer* 2007; 109 (3): 549–555.
16. Hussain M., Vaishampayan U., Du W., Redman B., Smith D.C. Combination paclitaxel, carboplatin, and gemcitabine is an active treatment for advanced urothelial cancer. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19 (9): 2527–2533.
17. Vaughn D.J., Malkowicz S.B., Zoltick B. i wsp. Paclitaxel plus carboplatin in advanced carcinoma of the urothelium: an active and tolerable outpatient regimen. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16 (1): 255–260.
18. Dreicer R., Manola J., Roth B.J. i wsp. Phase III trial of methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin versus carboplatin and paclitaxel in patients with advanced carcinoma of the urothelium. *Cancer* 2004; 100 (8): 1639–1645.
19. Akdogan B., Dogan H.S., Eskicorapci S.Y., Sahin A., Erkan I., Ozen H. Prognostic significance of bladder tumor history and tumor location in upper tract transitional cell carcinoma. *J. Urol.* 2006; 176 (1): 48–52.
20. Lee J.L., Lee S.H., Choi Y.J. i wsp. PECULIAR study: phase II study of pemetrexed in combination with cisplatin in patients with advanced urothelial cancer. *J. Clin. Oncol.* 2014; 32 (supl. 4): 301.
21. Sweeney C.J., Roth B.J., Kabbinnavar F.F. i wsp. Phase II study of pemetrexed for second-line treatment of transitional cell cancer of the urothelium. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24 (21): 3451–3457.
22. Vaughn D.J., Broome C.M., Hussain M., Gutheil J.C., Markowitz A.B. Phase II trial of weekly paclitaxel in patients with previously treated advanced urothelial cancer. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20 (4): 937–940.
23. McCaffrey J.A., Hilton S., Mazumdar M. i wsp. Phase II trial of docetaxel in patients with advanced or metastatic transitional-cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 1997; 15 (5): 1853–1857.
24. Galsky M.D., Mironov S., Iasonos A., Scattergood J., Boyle M.G., Bajorin D.F. Phase II trial of pemetrexed as second-line therapy in patients with metastatic urothelial carcinoma. *Investig. New Drugs* 2007; 25 (3): 265–270.
25. Benjamin D.J., Bambury R.M., Chaim J. i wsp. Efficacy of single-agent pemetrexed in platinum refractory metastatic urothelial cancer. *J. Clin. Oncol.* 2014; 32 (supl. 4): 322.
26. Ko Y.J., Canil C.M., Mukherjee S.D. i wsp. Nanoparticle albumin-bound paclitaxel for second-line treatment of metastatic urothelial carcinoma: a single group, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2013; 14 (8): 769–776.
27. Lorusso V., Pollera C.F., Antimi M. i wsp. A phase II study of gemcitabine in patients with transitional cell carcinoma of the urinary tract previously treated with platinum. Italian Co-operative Group on Bladder Cancer. *Eur. J. Cancer* 1998; 34 (8): 1208–1212.
28. Witte R.S., Elson P., Bono B. i wsp. Eastern Cooperative Oncology Group phase II trial of ifosfamide in the treatment of previously treated advanced urothelial carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 1997; 15 (2): 589–593.
29. Pronzato P., Viganì A., Pensa F. i wsp. Second line chemotherapy with ifosfamide as outpatient treatment for advanced bladder cancer. *Am. J. Clin. Oncol.* 1997; 20 (5): 519–521.
30. Winquist E., Vokes E., Moore M.J., Schumm L.P., Hoving K., Stadler W.M. A Phase II study of oxaliplatin in urothelial cancer. *Urol. Oncol.* 2005; 23 (3): 150–154.
31. Bellmunt J., Fougeray R., Rosenberg J.E. i wsp. Long-term survival results of a randomized phase III trial of vinflunine plus best supportive care versus best supportive care alone in advanced urothelial carcinoma patients after failure of platinum-based chemotherapy. *Ann. Oncol.* 2013; 24 (6): 1466–1472.
32. Quinn D.I., Aparicio A., Tsao-Wei D.D. i wsp. Phase II study of eribulin (E7389) in patients (pts) with advanced urothelial cancer (UC): final report: a California Cancer Consortium-led NCI/CTEP-sponsored trial. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28 (supl. 15): 4529.
33. Yang C.C., Chu K.C., Yeh W.M. The expression of vascular endothelial growth factor in transitional cell carcinoma of urinary bladder is correlated with cancer progression. *Urol. Oncol.* 2004; 22 (1): 1–6.
34. Nguyen P.L., Swanson P.E., Jaszcz W. i wsp. Expression of epidermal growth factor receptor in invasive transitional cell carcinoma of the urinary bladder. A multivariate survival analysis. *Am. J. Clin. Pathol.* 1994; 101 (2): 166–176.
35. Phillips G.K., Halabi S., Sanford B.L., Bajorin D., Small E.J. A phase II trial of cisplatin, fixed dose-rate gemcitabine and gefitinib for advanced urothelial tract carcinoma: results of the Cancer and Leukaemia Group B 90102. *BJU Int.* 2008; 101 (1): 20–25.
36. Petrylak D.P., Tangen C.M., Van Velthuisen P.J. i wsp. Results of the Southwest Oncology Group phase II evaluation (study S0031) of ZD1839 for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. *BJU Int.* 2010; 105 (3): 317–321.
37. Grivas P., Agarwal N., Siefker-Radtke A.O. i wsp. Randomized phase II trial of gemcitabine/cisplatin (GC) with or without cetuximab (CET) in patients (pts) with advanced urothelial carcinoma (UC). *J. Clin. Oncol.* 2012; 30 (15): 4506.
38. Wong Y.N., Litwin S., Vaughn D. i wsp. Phase II trial of cetuximab with or without paclitaxel in patients with advanced urothelial tract carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30 (28): 3545–3551.
39. Hussain M., Daignault S., Agarwal N. i wsp. A randomized phase 2 trial of gemcitabine/cisplatin with or without cetuximab in patients with advanced urothelial carcinoma. *Cancer* 2014. doi:10.1002/cncr.2876.
40. Wester K., Sjöström A., de la Torre M., Carlsson J., Malmström P.U. HER-2 — a possible target for therapy of metastatic urinary bladder carcinoma. *Acta Oncol.* 2002; 41 (3): 282–288.
41. Tetu B., Fradet Y., Allard P., Veilleux C., Roberge N., Bernard P. Prevalence and clinical significance of HER/2neu, p53 and Rb expression in primary superficial bladder cancer. *J. Urol.* 1996; 155 (5): 1784–1788.
42. Fleischmann A., Rotzer D., Seiler R., Studer U.E., Thalmann G.N. Her2 amplification is significantly more frequent in lymph node metastases from urothelial bladder cancer than in the primary tumours. *Eur. Urol.* 2011; 60 (2): 350–357.
43. Wulfing C., Machiels J.P., Richel D.J. i wsp. A single-arm, multicenter, open-label phase 2 study of lapatinib as the second-line treatment of patients with locally advanced or metastatic transitional cell carcinoma. *Cancer* 2009; 115 (13): 2881–2890.

44. Daugaard G., Sengeløv L., Agerbaek M. i wsp. Phase I results from a study of lapatinib with gemcitabine and cisplatin (GC) in advanced/metastatic bladder cancer. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31 (supl. 6): 252.
45. Hussain M.H., MacVicar G.R., Petrylak D.P. i wsp. Trastuzumab, paclitaxel, carboplatin, and gemcitabine in advanced human epidermal growth factor receptor-2/neu-positive urothelial carcinoma: results of a multicenter phase II National Cancer Institute trial. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25 (16): 2218–2224.
46. Milowsky M.I., Dittrich C., Duran Martinez I. i wsp. Final results of a multicenter, open-label phase II trial of dovitinib (TKI258) in patients with advanced urothelial carcinoma with either mutated or nonmutated FGFR3. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31 (supl. 6): 255.
47. Williams S.V., Hurst C.D., Knowles M.A. Oncogenic FGFR3 gene fusions in bladder cancer. *Hum. Mol. Genet.* 2013; 22 (4): 795–803.
48. Koppapu P.K., Boorjian S.A., Robinson B.D. i wsp. Expression of VEGF and its receptors VEGFR1/VEGFR2 is associated with invasiveness of bladder cancer. *Anticancer Res.* 2013; 33 (6): 2381–2390.
49. Bellmunt J., Gonzalez-Larriba J.L., Prior C. i wsp. Phase II study of sunitinib as first-line treatment of urothelial cancer patients ineligible to receive cisplatin-based chemotherapy: baseline interleukin-8 and tumor contrast enhancement as potential predictive factors of activity. *Ann. Oncol.* 2011; 22 (12): 2646–2653.
50. Gallagher D.J., Milowsky M.I., Gerst S.R. i wsp. Phase II study of sunitinib in patients with metastatic urothelial cancer. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28 (8): 1373–1379.
51. Sridhar S.S., Winquist E., Eisen A. i wsp. A phase II trial of sorafenib in first-line metastatic urothelial cancer: a study of the PMH Phase II Consortium. *Investig. New Drugs* 2011; 29 (5): 1045–1049.
52. Necchi A., Mariani L., Zaffaroni N. i wsp. Pazopanib in advanced and platinum-resistant urothelial cancer: an open-label, single group, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13 (8): 810–816.
53. Galsky M.D., Hahn N.M., Powles T. i wsp. Gemcitabine, Cisplatin, and sunitinib for metastatic urothelial carcinoma and as preoperative therapy for muscle-invasive bladder cancer. *Clin. Genitourin. Cancer* 2013; 11 (2): 175–181.
54. Srinivas S., Narayanan S., Harshman L.C. i wsp. Phase II trial of pazopanib and weekly paclitaxel in metastatic urothelial cancer (UC). *J. Clin. Oncol.* 2014; 32 (supl. 4): 299.
55. Balar A.V., Apolo A.B., Ostrovnaya I. i wsp. Phase II study of gemcitabine, carboplatin, and bevacizumab in patients with advanced unresectable or metastatic urothelial cancer. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31 (6): 724–730.
56. Hahn N.M., Stadler W.M., Zon R.T. i wsp. Phase II trial of cisplatin, gemcitabine, and bevacizumab as first-line therapy for metastatic urothelial carcinoma: Hoosier Oncology Group GU 04–75. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29 (12): 1525–1530.
57. Siefker-Radtke A.O., Corn P.G., Matin S.F. i wsp. Neoadjuvant chemotherapy with DD-MVAC and bevacizumab in high-risk urothelial cancer: Results from a phase II trial at the M. D. Anderson Cancer Center. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30 (supl. 5): 261.
58. Sorbellini M., Simpson H., Giubellino A. i wsp. Correlation of Met expression in TCC of the bladder with stage and grade. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28 (supl. 15): e15110.
59. Borghese Apolo A., Parnes H.L., Amrit Madan R. i wsp. A phase II study of cabozantinib in patients (pts) with relapsed or refractory metastatic urothelial carcinoma (mUC). *J. Clin. Oncol.* 2014; 32 (supl. 4): 307.
60. Munster P., Specht J., Werner T.L. i wsp. PI3K kinase inhibitor GSK2126458 (GSK458): clinical activity in select patient (pt) populations defined by predictive markers. *Ann. Oncol.* 2012; 23 (supl. 9): Abstr 4420.
61. Chiong E., Lee I.L., Dadbin A. i wsp. Effects of mTOR inhibitor everolimus (RAD001) on bladder cancer cells. *Clin. Cancer Res.* 2011; 17 (9): 2863–2873.
62. Seront E., Rottey S., Sautois B. i wsp. Phase II study of everolimus in patients with locally advanced or metastatic transitional cell carcinoma of the urothelial tract: clinical activity, molecular response, and biomarkers. *Ann. Oncol.* 2012; 23 (10): 2663–2670.
63. Milowsky M.I., Iyer G., Regazzi A.M. i wsp. Phase II study of everolimus in metastatic urothelial cancer. *BJU Int.* 2013; 112 (4): 462–470.
64. *Iyer G., Hanrahan A.J., Milowsky M.I. i wsp. Genome sequencing identifies a basis for everolimus sensitivity. *Science* 2012; 338 (6104): 221. Przydatność sekwencjonowania całego genomu do określania biomarkera wrażliwości na lek u chorych z trwałą remisją UC z przerzutami po leczeniu ewerolimusem. Mutacja somatyczna w obrębie TSC1 korelowała w tym przypadku z wrażliwością na ewerolimus.
65. Wagle N., Grabiner B.C., Van Allen E.M. i wsp. Activating mTOR mutations in a patient with an extraordinary response on a phase I trial of everolimus and pazopanib. *Cancer Discov.* 2014; 4 (5): 546–553.
66. Hodi F.S., O'Day S.J., McDermott D.F. i wsp. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363 (8): 711–723.
67. Carthon B.C., Wolchok J.D., Yuan J. i wsp. Preoperative CTLA-4 blockade: tolerability and immune monitoring in the setting of a presurgical clinical trial. *Clin. Cancer Res.* 2010; 16 (10): 2861–2871.
68. Hajdenberg J., Landau D., Vaena D.A. i wsp. Early outcome results of a phase I/II study for an IL-2/Tcell receptor fusion protein in combination with gemcitabine and cisplatin (GC) in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30 (supl. 5): e15010.
69. Powles T., Vogelzang N.J., Fine G.D. i wsp. Inhibition of PD-L1 by MPDL3280A and clinical activity in pts with metastatic urothelial bladder cancer (UBC). *J. Clin. Oncol.* 2014; 32 (supl.); abstr. 5011): 5s.
70. Cha E.K., Stakianos J.P., Al-Ahmadie H. i wsp. Branched evolution and intratumor heterogeneity of urothelial carcinoma of the bladder. *J. Clin. Oncol.* 2014; 32 (supl. 4): 293.